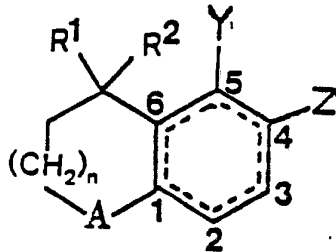




<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07C 59/68, 59/72, 65/28 C07C 69/734, 69/92 C07D 311/20, A61K 31/19 A61K 31/35</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/06946</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. April 1992 (30.04.92)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01948</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Oktober 1991 (14.10.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 40 33 568.2 22. Oktober 1990 (22.10.90) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstraße 67, D-4000 Düsseldorf 13 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : MÖLLER, Hinrich [DE/DE]; Haydnstraße 27, D-4019 Monheim (DE). BARTNIK, Friedhelm [DE/DE]; Melanchtonstraße 11, D-4000 Düsseldorf 13 (DE). BANDUHN, Norbert [DE/DE]; Gerhart-Hauptmann-Straße 4a, D-4006 Erkrath (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN; TFP-Patentabteilung, Henkelstraße 67, D-4000 Düsseldorf 13 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	

(54) Title: BICYCLO-COMPOUNDS WITH AN ANTI-SEBORRHOEIC ACTION

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE VERBINDUNGEN MIT ANTISEBORRHOISCHER WIRKUNG



(I)

(57) Abstract

Disclosed are bicyclo-compounds of general formula (I), in which A is a $-\text{CHR}^3\text{R}^4$ group or an oxygen atom; one of the groups Y and Z is a hydrogen atom, while the other is a $-\text{CHR}^5\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-(CH=CH)}_m\text{-R}^6$ group, X being one of the groups O, NH, S, SO and SO_2 and m being 0 or 1; R^1 to R^5 are hydrogen atoms or methyl groups; n is 0 or 1; R^6 is one of the groups $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$ and $-\text{COR}^7$, R^7 being an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms; and the six-membered ring formed by atoms C-1 to C-6 includes one or two double bonds or is an aromatic ring. Such compounds are suitable for use as sebum-suppressing substances in cosmetic or pharmaceutical preparations intended for topical application on the hair or skin.

(57) Zusammenfassung

Bicyclische Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei bedeuten: A eine Gruppe $-\text{CHR}^3\text{R}^4$ oder ein Sauerstoffatom, einer der Reste Y oder Z ein Wasserstoffatom und der andere eine Gruppe $-\text{CHR}^5\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-(CH=CH)}_m\text{-R}^6$ und X eine der Gruppen O, NH, S, SO oder SO_2 und m die Zahl 0 oder 1, die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen, n die Zahl 0 oder 1, der Rest R^6 eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$ oder $-\text{COR}^7$, der Rest R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und der Sechsering gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 ein oder zwei Doppelbindungen enthält oder einen aromatischen Ring darstellt, eignen sich als sebosuppressive Wirkstoffe in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen zur topischen Anwendung auf dem Haar und auf der Haut.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

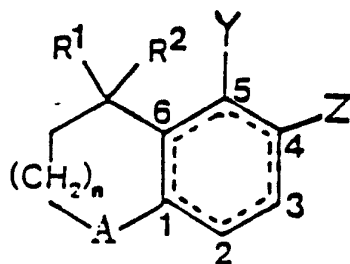
"Bicyclische Verbindungen mit antiseborrhoischer Wirkung"

Die Erfindung betrifft bicyclische Verbindungen spezieller Struktur, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung als antiseborrhoische Wirkstoffe zur Herstellung von topischen, pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen mit sebosuppressiver Wirkung.

Übermäßige Absonderungen der Talgdrüsen der Oberhaut können zu krankhaften Hautzuständen führen. In häufiger vorkommenden, leichteren Fällen stellen sie ein kosmetisches Problem dar, das sich durch fettiges Aussehen der Haare oder ein glänzendes, öliges Aussehen der Haut manifestiert. Die moderne Kosmetik ist daher bemüht, durch geeignete topisch anwendbare Zubereitungen die Sekretion der Talgdrüsen zu normalisieren und dem Haar und der Haut wieder ein ansprechendes Aussehen zu verleihen.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen bicyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle neue Antiseborrhoika mit guten Hemmwerten sind.

Gegenstand der Erfindung sind daher bicyclische Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

wobei bedeuten:

- A eine Gruppe $-\text{CHR}^3\text{R}^4$ oder ein Sauerstoffatom,

...

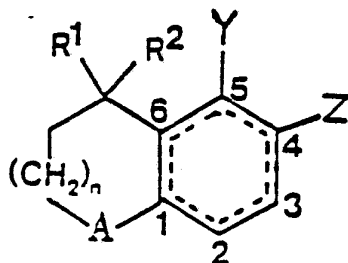
- 2 -

- einer der Reste Y oder Z ein Wasserstoffatom und der andere eine Gruppe $-\text{CHR}^5-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}=\text{CH})_m-\text{R}^6$ und X eine der Gruppen O, NH, S, SO oder SO_2 und m die Zahl 0 oder 1,
- die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen,
- n die Zahl 0 oder 1,
- der Rest R^6 eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$ oder $-\text{COR}^7$,
- der Rest R^7 ein Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und
- der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 ein oder zwei Doppelbindungen enthält oder einen aromatischen Ring darstellt.

Bevorzugt sind diejenigen bicyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen:

- a) die Reste R^1 bis R^3 Methylgruppen, der Rest R^4 ein Wasserstoffatom und n die Zahl 0 bedeuten und sich zwischen den C-Atomen C-1 und C-2 eine Doppelbindung befindet oder
- b) die Reste R^1 bis R^4 Methylgruppen, Y und der Rest R^5 Wasserstoff und n und m die Zahl 0 bedeuten und der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 einen aromatischen Ring darstellt oder
- c) die Reste R^1 bis R^4 Methylgruppen, Y und der Rest R^5 Wasserstoff, n die Zahl 1 und m die Zahl 0 bedeuten und der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 einen aromatischen Ring darstellt oder
- d) die Reste R^1 und R^2 Methylgruppen, A ein Sauerstoffatom, Y und der Rest R^5 Wasserstoff, n die Zahl 1 und m die Zahl 0 bedeuten und der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 einen aromatischen Ring darstellt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Herstellung der bicyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I

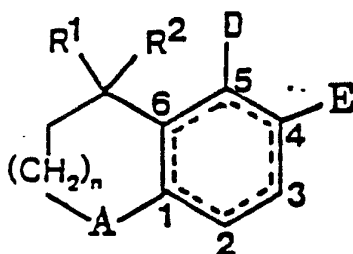


(I)

wobei bedeuten:

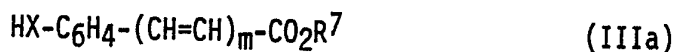
...

- A eine Gruppe $-\text{CHR}^3\text{R}^4$ oder ein Sauerstoffatom,
- einer der Reste Y oder Z ein Wasserstoffatom und der andere eine Gruppe $-\text{CHR}^5-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}=\text{CH})_m-\text{R}^6$ und X eine der Gruppen O, NH, S, SO oder SO_2 und m die Zahl 0 oder 1,
- die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen,
- n die Zahl 0 oder 1,
- der Rest R^6 eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$ oder $-\text{COR}^7$,
- der Rest R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und
- der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 ein oder zwei Doppelbindungen enthält oder einen aromatischen Ring darstellt, durch Umsetzung eines Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel II,



wobei bedeuten:

- A eine Gruppe $-\text{CHR}^3\text{R}^4$ oder ein Sauerstoffatom,
- einer der Reste D oder E ein Wasserstoffatom und der andere eine Gruppe $-\text{CHR}^5-\text{G}$,
- die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen,
- n die Zahl 0 oder 1,
- G eine Abgangsgruppe und
- der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 ein oder zwei Doppelbindungen enthalten kann oder einen aromatischen Ring darstellt, mit einem Nucleophil der allgemeinen Formel IIIa oder IIIb,



wobei X eine Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe NH und m eine der Zahlen 0 oder 1 bedeutet und gegebenenfalls weitere Modifikation der Alkylester durch Verseifung zur freien Säure, Reduktion zum

...

- 4 -

Alkohol und/oder - sofern X ein Schwefelatom bedeutet - dessen Oxidation zur Gruppe SO oder SO₂ und R⁷ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

Als Abgangsgruppe G eignen sich an sich alle Gruppen, die in der organischen Synthese für Reaktionen vom Typ der nucleophilen Substitution herangezogen werden, bevorzugt steht G für einen Chlor-, Brom-, Tosyl- oder Mesylrest.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von bicyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I als antiseborrhoische Wirkstoffe zur Herstellung von topischen, pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen mit sebosuppressiver Wirkung.

Die bicyclischen Verbindungen der Formel I besitzen eine ausgeprägte sebosuppressive Wirkung, wobei viele Produkte bereits bei sehr niedrigen Anwendungskonzentrationen eine merklich sebo-statische bzw. antiseborrhoische Wirkung auf der Haut entfalten. Sie besitzen darüber hinaus gute Haut- und Schleimhautverträglichkeit. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher antiseborrhoische Zubereitungen zur topischen Anwendung auf dem Haar oder auf der Haut, bestehend aus antiseborrhoischen Wirkstoffen in einem dermatologisch verträglichen kosmetischen oder pharmazeutischen Träger, dadurch gekennzeichnet, daß als antiseborrhoischer Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Menge von 0,005 bis 1,0 Gew.-% bezogen auf die gesamte Zubereitung enthalten ist. Sie lassen sich problemlos in verschiedene pharmazeutische und kosmetische Träger einarbeiten. Solche Zubereitungen lassen sich auch bei der Behandlung verschiedener Formen von Hautstörungen wie Akne, Psoriasis oder Kopfschuppen mit Vorteil einsetzen.

Als Träger eignen sich alle für die Aufbringung auf die Haare oder die Haut geeigneten Zubereitungen. Für die Hautbehandlung eignen sich insbesondere wäßrige oder alkoholische Lösungen, tensidhaltige Lotionen, Öle, Salben, Emulsionen, Cremes, Gele und Stiftpräparate. Für die Haarbehandlung eignen sich besonders Haarwässer, Haarshampoos, Haarkuren, Haarspülungen und Haarsprays. Wegen der besonderen kosmetischen Probleme, die durch fettendes Haar verursacht werden, stellen die haarkosmetischen Zube-

...

reitungen besonders bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung dar.

Die wichtigsten Komponenten üblicher pharmazeutischer und kosmetischer Träger sind:

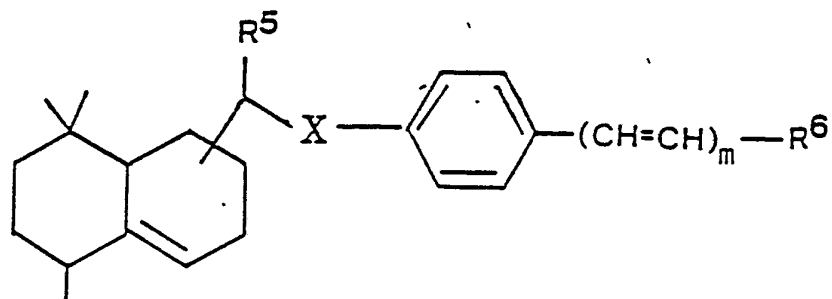
- a) Ölkomponenten, z.B. Paraffinöl, Pflanzenöle, Fettsäureester, Squalan, Fettalkohole, 2-Octyldodecanol,
- b) Fette und Wachse, z.B. Walrat, Bienenwachs, Montanwachs, Paraffin, Cetyl-stearylalkohol,
- c) Emulgatoren, z.B. Fettsäurepartialglyceride, Fettsäure-Sorbitan-partialester und deren Ethoxylate, Seifen, Fettalkoholsulfate, Fettalkoholpolyglykolether, Alkylphosphate,
- d) Waschromstoffe, insbesondere **Aniontenside**, z.B. Fettalkoholpolyglykolethersulfate, Fettalkoholsulfate, Alphaolefinsulfonate, Alkansulfonate, Sulfobernsteinsäureester, Acyltauride, Acylisethionate und Acylsarkoside, **ampholytische Tenside**, z.B. N-Alkylglycin, N-Alkylaminopropionsäure, N-Alkylaminobuttersäure mit 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe, **zwitterionische Tenside**, z.B. N-Alkyl-(C₈-C₁₈)-N,N-dimethylammonio-glycinat oder N-Kokosacylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinat und **nichtionogene Tenside**, z.B. Fettalkoholpolyglykolether, Alkylphenolpolyglykolether, Fettsäurepolyglykolester, Aminoxid-Tenside, Fettsäurealkanamide und deren Ethoxylate und **kationische Tenside**, z.B. Alkyl(C₁₂-C₁₈)-trimethylammoniumchlorid, Lauryldimethylbenzylammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Distearyl dimethylammoniumchlorid,
- e) niedere Alkohole wie z.B. Ethanol, Isopropanol,
- f) mehrwertige Alkohole wie z.B. Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin,
- g) Wasser und Hilfsstoffe wie z.B. Duftstoffe, Konservierungsmittel, Puffersubstanzen, Verdickungsmittel, Farbstoffe und Trübungsmittel.

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand näher erläutern ohne ihn hierauf zu beschränken.

...

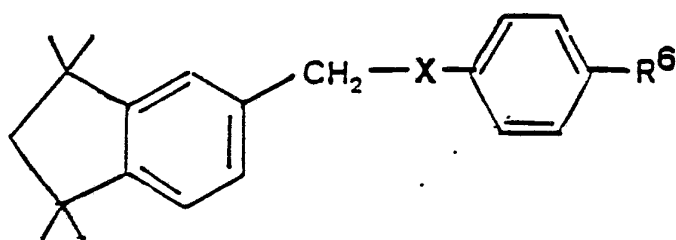
Beispiele1. Strukturen

1.1 Trimethyl-tetrahydroindan-Derivate



Verbindungs-Nr.	R ⁵	m	R ⁶	X	Herstellungsbeispiel
(1)	CH ₃	0	CO ₂ CH ₃	0	2-1
(2)	CH ₃	0	CO ₂ H	0	2-2
(3)	CH ₃	1	CO ₂ H	0	2-3
(4)	H	0	CO ₂ H	0	2-4
(5)	H	1	CO ₂ H	0	2-5

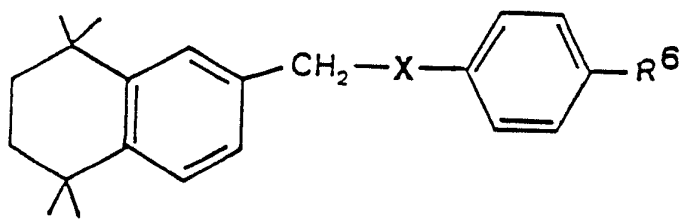
1.2 Tetramethylindan-Derivate



Verbindungs-Nr.	R ⁶	X	Herstellungsbeispiel
(6)	CO ₂ CH ₃	0	2-6
(7)	CO ₂ H	0	2-7
(8)	CH ₂ OH	0	2-8

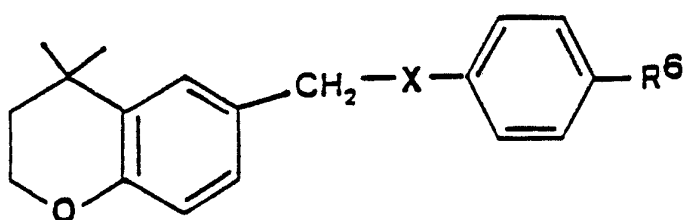
...

1.3 Tetramethyltetralin-Derivate



Verbindungs- Nr.	R ⁶	X	Herstellungs- beispiel
(9)	CO ₂ -CH ₃	0	2-9
(10)	CO ₂ H	0	2-10
(11)	CH ₂ OH	0	2-11
(12)	-CO-CH ₃	0	2-12
(13)	CO ₂ H	NH	2-13
(14)	CO ₂ CH ₃	S	2-14
(15)	CO ₂ H	S	2-15
(16)	CO ₂ CH ₃	S=0	2-16
(17)	CO ₂ H	S=0	2-17

1.4 Dimethylchroman-Derivate

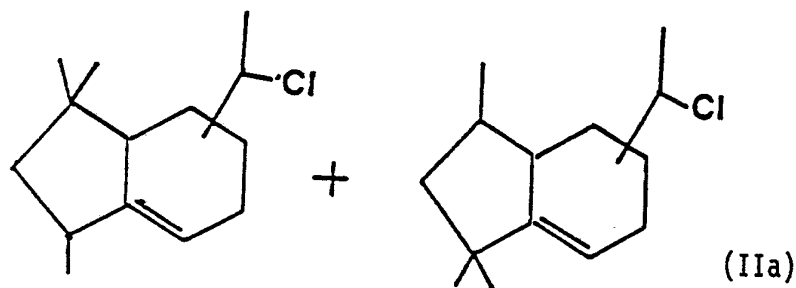


Verbindungs- Nr.	R ⁶	X	Herstellungs- beispiel
(18)	CO ₂ H	0	2-18

...

2. Synthesen

Die Herstellung des Isomerengemisches 4(5)-Acetyl-7,7,9(7,9,9)-trimethyl-bicyclo[4.3.0]non-1-en, im folgenden als Atrinon bezeichnet, ist in der EP-PS 21 356 beschrieben. Durch chemische Reduktion mit z.B. Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid, Vitride^R, läßt sich die Ketogruppe des Atrinons in eine Hydroxylfunktion überführen. Diese Hydroxylfunktion läßt sich nach literaturbekannten Verfahren, z.B. mit Methansulfonylchlorid und Lithiumchlorid, in eine Chloridfunktion überführen. Das derart hergestellte Chlorid IIa stellt



ein Isomerengemisch von Verbindungen dar, die sich vom Tetrahydroindan ableiten. In der Nomenklatur des Chlorids IIa und der davon abgeleiteten Derivate I wurde die Stellungsisomerie der Methylgruppen dadurch kenntlich gemacht, daß hinter der Angabe der Stellung der Methylgruppe in bezug auf das Tetrahydroindan-Gerüst des einen Isomeren in Klammern die Stellung der Methylgruppen des anderen Isomeren aufgeführt ist. Analoges gilt für den Chlorethylrest.

Durch Umsetzung des Chlorids IIa mit dem Nucleophil 4-Hydroxybenzoesäuremethylester wurde die erfindungsgemäße Verbindung des Beispiels 2-1 erhalten, die sich durch Umwandlung ihrer Methylestergruppe in eine Carboxylgruppe in die erfindungsgemäße Verbindung des Beispiels 2-2 überführen läßt. Die Verbindungen der Beispiele 2-3 bis 2-5 wurden analog hergestellt.

Beispiel 2-1: 4-{1-[1,1,3(1,3,3)-Trimethyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-6(7)-yl]-ethoxy}-benzoesäuremethylester (1).

Eine Mischung aus 12,0 g (46,5 mmol) des Chlorids IIa, 5,9 g (38,8 mmol) 4-Hydroxybenzoesäuremethylester, 70 ml Diethylglykoldime-

...

thylether, 0,3 g Tetrabutylammoniumiodid und 7,3 g (40,6 mmol) einer 30 %igen Lösung von Natriummethylat in Methanol wurde vorgelegt und nach dem Abdestillieren des Methanols neun Stunden bei 155 - 160 °C gerührt. Nach dem Eindampfen im Ölpumpenvakuum wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die Methylenchloridphase eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (Merck) chromatographiert. Als Elutionsmittel diente dabei Methylenchlorid/-Toluol (7:3).

Ausbeute: 3,4 g (26 % d.Th.) der Verbindung (1)

Beispiel 2-2: 4-{1-[1,1,3(1,3,3)-Trimethyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-6(7)-yl]-ethoxy}-benzoesäure (2)

Eine Mischung aus 4,8 g (12,9 mmol) des Methylesters (1), 0,62 g (15,5 mmol) Natriumhydroxid, 20 ml Wasser und 40 ml Ethanol wurde 1 Stunde zum Sieden erhitzt, mit verdünnter Salzsäure bei Raumtemperatur angesäuert, am Rotationsverdampfer zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, anschließend mit Methylenchlorid extrahiert und die Methylenchloridphase eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Merck) chromatographiert. Als Elutionsmittel diente Methylenchlorid/Methanol (97 : 3).

Ausbeute: 3,1 g (66 % d.Th.) der Verbindung (2)

Schmelzpunkt: 45 - 51 °C

Beispiel 2-3: 4-{1-[1,1,3(1,3,3)-Trimethyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-6(7)-yl]ethoxy}-zimsäure (3)

Herstellung: analog zu Beispiel 2-2, wobei als Nucleophil 4-Hydroxyzimsäure verwendet wurde.

Schmelzpunkt: 50 - 55 °C

Beispiel 2-4: 3-{1-[1,1,3(1,3,3)-Trimethyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-6(7)-yl]-methoxy}-benzoesäure (4)

Herstellung: analog zu Beispiel 2-2, wobei die Chlorethylgruppe des Chlorids IIa durch eine Chlormethylgruppe ersetzt wurde.

Schmelzpunkt: 130 - 138 °C

...

Beispiel 2-5: 4-{1-[1,1,3(1,3,3)-Trimethyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-6(7)-yl]-methoxy}-zimtsäure (5)

Herstellung: analog zu Beispiel 2-4, wobei als Nucleophil 4-Hydroxymethylzimtsäure verwendet wurde.

Schmelzpunkt: 135 - 160 °C

Beispiel 2-6: 4-(1,1,3,3-Tetramethylindan-5-ylmethoxy)-benzoesäuremethylester (6)

Herstellung: analog zu Beispiel 2-1, wobei als Halogenverbindung 5-Brommethyl-1,1,3,3-tetramethylindan, das durch radikalische Bromierung von 1,1,3,3,5-Pentamethylindan mit N-Bromsuccinimid zugänglich ist, eingesetzt wurde.

Schmelzpunkt: 109 - 110 °C

Beispiel 2-7: 4-(1,1,3,3-Tetramethylindan-5-ylmethoxy)-benzoesäure (7)

Herstellung: durch Verseifung von (6) gemäß Beispiel 2-2.

Schmelzpunkt: 204 - 207 °C

Beispiel 2-8: 4-(1,1,3,3-Tetramethylindan-5-ylmethoxy)-benzylalkohol (8)

Zu 10 g (29,5 mmol) der Verbindung (6) in 50 ml Toluol wurden bei 10 °C unter Rühren 8,5 g (29,5 mmol) 70 %iges Vitride^R getropft. Anschließend wurde die Lösung 2 Stunden zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen unter Kühlung mit 10 %iger Natronlauge tropfenweise versetzt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war und wenige ml Wasser sowie einige Tropfen 2-Propanol zugefügt. Die Toluolphase wurde abdekantiert, während die wäßrig breiige Phase mehrmals mit Toluol extrahiert wurde. Die vereinigten Toluolphasen wurden mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 7,7 g (84 % d.Th.) der Verbindung (8).

Schmelzpunkt: 71 - 73 °C

Beispiel 2-9: 4-(1,1,4,4-Tetramethyltetralin-6-ylmethoxy)-benzoesäuremethylester (9)

...

Herstellung: analog zu Beispiel 2-1, wobei als Halogenverbindung 6-Brommethyl-1,1,4,4-tetramethyltetralin (Siedepunkt: 104 °C/0,1 mbar), das durch radikalische Bromierung von 1,1,4,4,6-Pentamethyltetralin (Schmelzpunkt: 32 - 33 °C) mit N-Bromsuccinimid zugänglich ist, eingesetzt wurde.

Schmelzpunkt: 145 °C

Beispiel 2-10: 4-(1,1,4,4-Tetramethyltetralin-6-ylmethoxy)benzoesäure (10)

Herstellung: durch Verseifung von (9) analog zu Beispiel 2-2.

Schmelzpunkt: 201 - 203 °C

Beispiel 2-11: 4-(1,1,4,4-Tetramethyltetralin-6-ylmethoxy)-benzylalkohol (11)

Herstellung: durch Reduktion von (9) analog Beispiel 2-8.

Schmelzpunkt: 61 - 63 °C

Beispiel 2-12: 4-(1,1,4,4-Tetramethyltetralin-6-ylmethoxy)-acetophenon (12)

Herstellung: analog zu Beispiel 2-9, wobei als Nucleophil 4-Hydroxyacetophenon eingesetzt wurde.

Schmelzpunkt: 97 - 101 °C

Beispiel 2-13: 4-(1,1,4,4-Tetramethyltetralin-6-ylmethylamino)benzoesäuremethylester (13)

Die Mischung aus 6,45 g (42,6 mmol) 4-Aminobenzoesäure-methylester, 15 g (53,3 mmol) 6-Brommethyl-1,1,4,4-tetramethyl-tetralin und 1 g aktiviertes Cu-Pulver wurde unter Stickstoff 5 Stunden auf 125 - 130 °C erhitzt, nach dem Abkühlen auf 80 °C mit Methylenchlorid verührt, die Suspension filtriert und die Lösung nach Waschen mit Sodalösung und Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Merck) chromatographiert. Als Elutionsmittel diente Methanol. Es wurden 4,3 g (28 % d.Th.) des Esters (13) erhalten, der als gelbbraunes Harz anfiel und nur langsam kristallisierte.

Schmelzpunkt: 94 - 97 °C

...

Beispiel 2-14: 4-(1,1,4,4-Tetramethyl-tetralin-6-ylmethylthio)-benzoesäuremethylester (14)

Zu der gerührten Mischung aus 4,5 g (26,7 mmol) 4-Mercaptobenzoesäuremethylester, 1,0 g (26,7 mmol) Natriumhydroxid und 50 ml Methanol wurden 8,3 g (29,3 mmol) 6-Brommethyl-1,1,4,4-tetramethyltetralin getropft. Nach 4-stündigem Sieden wurde die Mischung eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, die Methylenchloridphase mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Als Elutionsmittel diente Methylenchlorid/Toluol (1:1).

Ausbeute: 6,0 g (61 % d.Th.) des Methylesters (14)

Schmelzpunkt: 92 - 95 °C

Beispiel 2-15: 4-(1,1,4,4-Tetramethyl-tetralin-6-ylmethylthio)-benzoesäure (15)

Herstellung: durch Verseifung des Methylesters (14) gemäß Beispiel 2-2.

Schmelzpunkt: 194 - 198 °C

Beispiel 2-16: 4-(1,1,4,4-Tetramethyltetralin-6-ylmethylsulfinyl)-benzoesäuremethylester (16)

Zu der gerührten Lösung von 3,0 g (8,14 mmol) des Esters (14) in 20 ml Methylenchlorid wurde bei minus 5 bis minus 10 °C eine Lösung von 1,65 g (8,14 mmol) 85 %ige 3-Chlorperbenzoesäure getropft. Nach 3stündigem Rühren bei dieser Temperatur wurde von der entstandenen 3-Chlorperbenzoesäure abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Merck) chromatographiert. Als Elutionsmittel diente Methylenchlorid/Methanol (99 : 1). Das eingedampfte Eluat wurde in Petrolether aufgenommen, mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen, die Petroletherphase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 2,6 g (82 % d.Th.) des Esters (16)

Schmelzpunkt: 128 - 131 °C

...

Beispiel 2-17: 4-(1,1,4,4-Tetramethyltetralin-6-ylmethylsulfinyl)-benzoesäure (17)

Herstellung: aus der Säure (15) analog zu Beispiel 2-16.

Schmelzpunkt: 229 - 231 °C

Beispiel 2-18: 4-(4,4-Dimethylchroman-6(7)-ylmethoxy)-benzoesäure (18)

Herstellung: Durch Verseifen des entsprechenden Methylesters gemäß Beispiel 2-2. Der Methylester wurde analog Beispiel 2-1 erhalten, wobei als Halogenverbindung 6(7)-Chlormethyl-4,4-dimethylchroman eingesetzt wurde, das durch Chlormethylierung von 4,4-Dimethylchroman in Benzol mit Chlorwasserstoff und Paraformaldehyd erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 58 - 65 °C

3. Prüfung und Bewertung der antiseborrhoischen Wirkung

3.1 Kutaner visueller Rattentest

3.1.1 Grundlage

Der Test geht von der Beobachtung aus, daß männliche Ratten ein bräunliches Hautfett absondern, so daß die mehr oder weniger starke Fettigkeit der Haut visuell gut als Hautbräunung beurteilt werden kann. Daß es sich bei der Bräunung um Hautoberflächenfett handelt, ist daran zu erkennen, daß junge weibliche Ratten sowie männliche Ratten nach dem Waschen mit Tensidlösungen oder mit Lipidlösungsmitteln oder auch männliche Ratten, die systematisch mit Östrogen behandelt wurden, nur die normale helle, rosafarbene Haut nach dem Scheren aufweisen. Parallel dazu sind aus den abgeschnittenen Haaren nur noch sehr geringe Lipidmengen zu extrahieren (vgl. hierzu auch J. Soc. Cosmet. Chem. 1983 (34) 127).

3.1.2 Durchführung und Bewertung

Als Versuchstiere dienten männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 220 bis 230 g zu Versuchsbeginn.

...

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden die Prüfsubstanzen in den in Tabelle 1 angegebenen Konzentrationen in Ethanol/Aceton (1:1) jeweils 6 Ratten halbseitig auf das Rückenfell gepinselt. Die andere Seite wurde nur mit dem Lösungsmittel behandelt.

Während der Versuchsdauer von 14 Tagen wurde an insgesamt 9 Tagen einmal appliziert. Zur weiteren Kontrolle diente eine Gruppe von 6 Ratten, die beidseitig nur mit dem Lösungsmittel behandelt wurden. Am Ende des Versuchs wurden die Tiere am Rücken und an den Flanken geschoren und von einem Beurteilerpanel (6 Personen) unabhängig unter Doppelblindbedingungen visuell abgemustert. Dabei wurde der Bräunungsgrad auf dem Rücken der Ratten als Maß für den Hautfettbelag visuell beurteilt.

- A) Als Auswahl-Test zur Ermittlung wirksamer Verbindungen wurde der Unterschied zwischen rechter und linker Seite gewertet, wobei pro Beurteiler und Tier jeweils 1 Punkt zu vergeben war, und zwar in der Weise, daß die dunklere Seite mit 1 Punkt, die hellere Seite mit 0 Punkten und bei Gleichheit beide Seiten mit 0,5 Punkten benotet wurden. Signifikante Differenzen zwischen nur mit dem Lösungsmittel behandelter und mit Prüflösung behandelter Seite nach dieser Bewertungsmethode zeigen die lokale Wirksamkeit einer Substanz an.
- B) Zur quantitativen Abschätzung der antiseborrhoischen Wirkung wurden die Intensitätsunterscheide der Brauntöne nach folgender Skala bewertet:
- 3 Punkte: stark braun
 - 2 Punkte: mittel braun
 - 1 Punkt: schwach braun
 - 0 Punkte: keine Braunfärbung.

Nach dieser Bewertungsmethode wurden die Punktsummendifferenzen zwischen den nur mit dem Lösungsmittel behandelten Kontrolltieren und jeweils den behandelten und unbehandelten Seiten (P) der

...

Versuchstiere gebildet, wobei wiederum signifikante Differenzen zwischen Kontrolltieren und der behandelten Seite der Versuchstiere die Wirkung einer Substanz deutlich machen.

Die Sebumreduktion errechnet sich aus der Punktedifferenz in der Weise, daß man den Quotienten aus der Punktedifferenz ΔP und der Punktezahl für die Kontrollgruppe P_k bildet und den erhaltenen Wert in % angibt.

$$\text{Sebumreduktion} = \frac{\Delta P}{P_k} \cdot 100(\%)$$

3.2. Enzyminhibitionstest

3.2.1 Grundlage

Über den biochemischen Wirkmechanismus von Substanzen mit sebestatischem Effekt ist, abgesehen von den Hormonen, wenig bekannt. 2-Pyrrolidon-5-carbonsäurehexadecylester soll z.B. durch Beeinflussung der Oberflächenspannung eine Hauttalg-regulierende Wirkung ausüben (vergl. DE-OS 21 02 172 und DE-OS 21 02 173). Eine denkbare Wirkungsweise sebestatischer Substanzen könnte darin bestehen, daß sie wichtige Reaktionswege, die zur Bildung der Lipide führen, hemmen. Literaturbekannt ist, daß die Enzymaktivität einiger Enzyme der Talgdrüse, die direkt oder indirekt an der Synthese von Hautlipiden beteiligt sind, gegenüber der Epidermis auf ein Mehrfaches erhöht sind (vergleiche M.J.C. Inn, J.E. Hoopes, J. Invest. Derm. 1974 (62) 153 sowie Tabelle 1).

...

Tabelle 1

Enzym	Abkürzung	Aktivitätsverhältnis Talgdrüse/Epidermis
Glycerin-3-phosphat- Dehydrogenase	GDH	57,0
Glucose-6-phosphat- Dehydrogenase	G6-PDH	8,3
Glutamat-Pyrurat Transaminase	GPT	9,8

Die Inhibitorwirkung einer Prüfsubstanz auf die Enzyme GDH, G6-PDH und GPT kann daher als Maß für die sebostatische Wirksamkeit einer Substanz angesehen werden.

3.2.2 Durchführung und Bewertung

3.2.2.1 Reagentien

Folgende Reagentien wurden von Fa. Boehringer/Mannheim, bezogen: GDH, G6-PDH, GPT, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, Triethanolaminhydrochlorid, Dihydroxyacetonphosphat-dimethylketal, β -Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH), β -Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat (NADP).

Als Ionenaustauscher wurde verwendet: DOWEX 50 WX8, Fa. Serva/Heidelberg

3.2.2.2 GPT-Test

a) Puffer: 3,03 g TRIS-(hydroxymethyl)-aminomethan wurden in ca. 400 ml bidestilliertem Wasser gelöst und der pH-Wert mit NaOH bzw. HCl auf 7,6 eingestellt. Anschließend wurde mit Wasser auf 500 ml aufgefüllt (TRIS-Puffer, 50 mmol; pH 7,6).

b) Substrat: Als Substrat wurden Fertigreagentien der Fa. Electro

...

- 17 -

Nucleonics/Stuttgart eingesetzt: die Konzentrationen der Substrate in den Lösungen betragen:

100 mmol/l	Phosphatpuffer (pH 7,4)
1 mmol/l	L-Alanin
1,5 units/ml	Lactat-Dehydrogenase
0,23 mmol/l	NADH
450 mmol/l	Oxyglutarat

Nach Durchmischung wurden Portionen zu 1,58 ml in Reagenzgläser pipettiert und diese bis zur Inkubation im Kühlschrank bei 4 °C gelagert.

- c) Enzym: 20 µl GPT-Suspension wurden mit TRIS-Puffer auf 50 ml verdünnt und diese Enzymverdünnung in Portionen zu 990 µl in Reagenzgläser pipettiert. Die Enzymverdünnung wurde bis zur Inkubation bei 4 °C im Kühlschrank gelagert.
- d) Inkubation: Zur Inkubation wurden 6 Reagenzgläser mit Enzymverdünnung wie folgt vorbereitet:
- | | |
|-----------|--|
| Glas 1: | Zugabe von 10 µl Substanzpuffer (Blindprobe) |
| Glas 2-5: | Zugabe von je 10 µl Probelösung (Prüfsubstanz) |
| Glas 6: | Zugabe von 10 µl Substanzpuffer (Blindprobe) |
- Die Probengläser wurden auf einem Schüttler gut durchmischt und im Wasserbad bei 37 °C 30 Minuten lang inkubiert. 5 Minuten vor Beendigung der Inkubation wurden 6 Gläser Substratansatz auf 37 °C temperiert. Nach Inkubation wurde jeder Enzymansatz durchmischt und 100 µl davon zum Substratansatz pipettiert, durchmischt und in 1,5 ml-Einmalküvetten überführt.
- e) Messung: Die Messung der Extinktionen wurde mit einem Spektralphotometer DU 64 der Fa. Beckmann mit integriertem 6-fach Probenwechsler bei einer Temperatur von 37 °C und einer Wellenlänge von 340 nm durchgeführt. Die Abnahme der Enzymaktivität ergibt sich aus den gemessenen Extinktionswerten der Proben mit Prüfsubstanz ($E_{\text{prüf}}$) im Vergleich zur Blindprobe (E_{blind}), indem man den Quotienten aus $E = E_{\text{prüf}} - E_{\text{blind}}$ und E_{blind} bildet und den erhaltenen Wert in % angibt.

...

- 18 -

$$\text{Enzyminhibierung} = \frac{\Delta E}{E_{\text{blind}}} \cdot 100 (\%)$$

Bei zu kleinen Werten für ΔE wird die Enzymsuspension anders verdünnt und die Messung erneut durchgeführt.

Die Extinktions-Messungen wurden elektronisch ausgewertet, indem ein Mikrocomputer (Laptop T 3200 der Fa. Toshiba) über eine serielle Schnittstelle mit dem Photometer verbunden wurde.

3.2.2.3 GDH-Test

- a) Puffer: 4,65 g Triethanolamin-hydrochlorid wurden in 400 ml bidestilliertem Wasser gelöst und der pH-Wert durch Zugabe von NaOH bzw. HCl auf 7,6 eingestellt. Anschließend wurde mit Wasser auf 500 ml aufgefüllt (Triethanolamin-Puffer, 50 mmol; pH 7,6).
- b) Substrat: Das Dihydroxyacetonphosphat wurde als Dimethylketal geliefert, und mußte vor Gebrauch hydrolysiert werden. DOWEX-Ionenaustauscher wurde in einem Becherglas mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und der abgesetzte Ionenaustauscher abgetrennt. 30 mg des Ketals wurden in 3 ml bidestilliertem Wasser gelöst und nach Zugabe von 0,6 ml Ionenaustauscher wurde die Mischung 1 Minute geschüttelt. Der pH-Wert lag bei 2 und wurde gegebenenfalls durch Zusatz von DOWEX nachgestellt. Über eine Mikro-Glasfilternutsche wurde abgesaugt, und mit bidestilliertem Wasser nachgespült. Das Filtrat wurde auf 10 ml aufgefüllt, und in Reaktionsgefäße in 1 ml-Portionen 6 Stunden lang bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurden die Lösungen bis zum Gebrauch bei - 60 °C gelagert.

Als Substrat wurden 760 µl NADH-Lösung (10 mg/ml) und
 960 µl Dihydroxyacetonphosphat-Lösung (s.o.)
 in 30 ml Triethanolaminpuffer gelöst. In Reagenzgläser wurden
 Portionen zu 1,58 ml pipettiert und diese bis zur Inkubation im
 Kühlschrank bei 4 °C gelagert.

...

- c) Enzym: 30 μ l GDH-Suspension wurden mit 100 ml Triethanolaminpuffer verdünnt und diese Enzymverdünnung in Portionen zu 990 μ l in Reagenzgläser pipettiert. Die Enzymverdünnung wurde bis zur Inkubation bei 4 °C im Kühlschrank gelagert.
- d) Inkubation: wie unter 3.2.2.2 d
- e) Messung: wie unter 3.2.2.2 e

3.2.2.4 G6-PDH-Test

- a) Puffer: 3,45 g Natriumdihydrogenphosphat wurden in ca. 400 ml bidestilliertem Wasser gelöst und der pH-Wert mit NaOH bzw. HCl auf 7,6 eingestellt. Anschließend wurde mit Wasser auf 500 ml aufgefüllt (Phosphat-Puffer, 50 mmol; pH 7,6).
- b) Substrat: Als Substrat wurden 34,5 mg Glucose-6-Phosphat
34,5 mg NADP`
und 140,2 mg $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$
in 100 ml Triethanolaminpuffer gelöst. In Reagenzgläser werden Portionen zu 1,58 ml pipettiert und diese bis zur Inkubation im Kühlschrank bei 4 °C gelagert.
- c) Enzym: 24 μ l G6-PDH-Suspension wurden mit Phosphatpuffer auf 100 ml verdünnt und diese Enzymverdünnung in Portionen zu 990 μ l in Reagenzgläser pipettiert. Die Enzymverdünnung wurde bis zur Inkubation bei 4 °C im Kühlschrank gelagert.
- d) Inkubation: wie unter 3.2.2.2 d
- e) Messung: wie unter 3.2.2.2 e

3.3 Ergebnisse:

Die Meßergebnisse für die Substanzen (1) bis (18) in bezug auf Ratentest und Enzyminhibitionstest sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

...

- 20 -

Tabelle 2

Verbindungs-Nr.	Konzentration (Gew.-%)	Prozentuale Sebumreduktion
(9)	0,01	100
(10)	0,01	95
(11)	0,01	95
(13)	0,05	34
(14)	0,05	33

Tabelle 3

Verbindungs-Nr.	Konzentration (mmol/l in Ethanol)	Prozentuale Enzymin- hibierung		
		GPT	G6- PDH	GDH
(2)	10	36	74	76
(3)	5	44	100	-
(3)	10	95	100	78
(4)	10	19	99	61
(5)	5	-	99	-
(5)	10	59	94	60
(6)	5	-	-	82
(6)	10	24	40	90
(7)	10	17	28	58
(8)	10	29	12	66
(10)	10	20	68	45
(12)	10	18	56	51
(15)	10	56	74	46
(16)	10	30	27	25
(17)	10	5	18	68
(18)	10	80	98	99

fehlende Werte wurden nicht gemessen

...

4.	<u>Erfindungsgemäße Zubereitungen</u>		
4.1	<u>Shampoo für fettendes Haar</u>		
	Texapon ^(R) N 25 (4-1)	40,0	Gew.-%
	Comperlan ^(R) KD (4-2)	3,0	Gew.-%
	Produkt nach Beispiel 2-3	0,2	Gew.-%
	Bronidox ^(R) L (4-3)	0,2	Gew.-%
	Wasser	ad 100	Gew.-%
4.2	<u>Schnellhaarkur-Emulsion</u>		
	Cetylalkohol	3,0	Gew.-%
	Dehyquart ^(R) A (4-4)	2,0	Gew.-%
	Produkt nach Beispiel 2-5	0,1	Gew.-%
	Citronensäure	1,0	Gew.-%
	Wasser	ad 100	Gew.-%
4.3	<u>Schnellhaarkur, klar</u>		
	Cetiol ^(R) HE (4-5)	20,0	Gew.-%
	Cetylpyridiniumchlorid	5,0	Gew.-%
	Glycerin	5,0	Gew.-%
	Produkt nach Beispiel 2-11	0,1	Gew.-%
	Isopropanol	ad 100	Gew.-%
4.4	<u>Haarwasser</u>		
	Cetiol ^(R) HE (4-5)	2,0	Gew.-%
	Birkenextrakt	1,0	Gew.-%
	Produkt nach Beispiel 2-6	0,05	Gew.-%
	Isopropanol	30,0	Gew.-%
	Wasser	ad 100	Gew.-%
4.5	<u>Hautemulsion O/W</u>		
	Cutina ^(R) MD (4-6)	7,0	Gew.-%
	Eumulgin ^(R) B1 (4-7)	3,0	Gew.-%
	Cetiol ^(R) SN (4-8)	10,0	Gew.-%
	Myritol ^(R) 318 (4-9)	10,0	Gew.-%
	Produkt nach Beispiel 2-18	0,02	Gew.-%
	Wasser	ad 100	Gew.-%

...

4.6 Hautcreme O/W

Cutina(R)MD	(4-6)	17,0	Gew.-%
Eumulgin(R)B1	(4-7)	3,0	Gew.-%
Eutanol(R)G	(4-10)	11,0	Gew.-%
Myritol(R)318	(4-9)	6,0	Gew.-%
Karottenöl CLR		3,0	Gew.-%
Produkt nach Beispiel 2-9		0,01	Gew.-%
Wasser		ad 100	Gew.-%

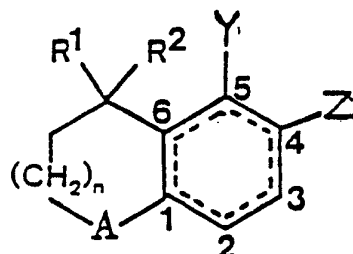
Die in den Rezepturbeispielen verwendeten Handelsnamen haben folgende Bedeutung:

- (4-1) Texapon(R)N 25: 28 %ige wäßrige Lösung von Alkyl-(C₁₂-C₁₄)poly(2EO)glykoethersulfat-Na-Salz (Henkel KGaA)
- (4-2) Comperlan(R)KD: Kokosfettsäurediethanolamid (Henkel KGaA)
- (4-3) Bronidox(R)L: 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan (10 %ige Lösung in 1,2-Propylenglykol) (Henkel KGaA)
- (4-4) Dehyquart(R)A: Cetyltrimethylammoniumchlorid (25 %ige Lösung in Wasser) (Henkel KGaA)
- (4-5) Cetiol(R)HE: Polyol-Fettsäureester (CTFA-Bezeichnung: PEG-7-Glyceryl-Cocoate) (Henkel KGaA)
- (4-6) Cutina(R)MD: Palmitin/stearinsäure-mono/diglycerid (Henkel KGaA)
- (4-7) Eumulgin(R)B1: Cetyl/stearylalkohol + 12 Mol Ethylenoxid (Henkel KGaA)
- (4-8) Cetiol(R)SN: Cetyl/stearyl-isononanoat (Henkel KGaA)
- (4-9) Myritol(R)318: Capryl/caprinsäure-triglycerid (Henkel KGaA)
- (4-10) Eutanol(R)G: 2-Octyldodecanol (Henkel KGaA)

...

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Bicyclische Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

wobei bedeuten:

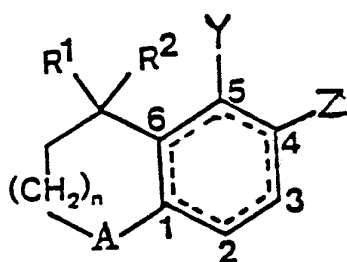
- A eine Gruppe $-\text{CHR}^3\text{R}^4$ oder ein Sauerstoffatom,
 - einer der Reste Y oder Z ein Wasserstoffatom und der andere eine Gruppe $-\text{CHR}^5-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}=\text{CH})_m-\text{R}^6$ und X eine der Gruppen O, NH, S, SO oder SO_2 und m die Zahl 0 oder 1,
 - die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen,
 - n die Zahl 0 oder 1,
 - der Rest R^6 eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$ oder $-\text{COR}^7$,
 - der Rest R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und
 - der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 ein oder zwei Doppelbindungen enthält oder einen aromatischen Ring darstellt.
2. Bicyclische Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 bis R^3 Methylgruppen, der Rest R^4 ein Wasserstoffatom und n die Zahl 0 bedeuten und sich zwischen den C-Atomen C-1 und C-2 eine Doppelbindung befindet.
 3. Bicyclische Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 bis R^4 Methylgruppen, Y und der Rest R^5 Wasserstoff und n und m die Zahl 0 bedeuten und der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 einen aromatischen Ring darstellt.
 4. Bicyclische Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 bis R^4 Methylgruppen, Y und der Rest R^5 Wasserstoff, n die

...

Zahl 1 und m die Zahl 0 bedeuten und der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 einen aromatischen Ring darstellt.

5. Bicyclische Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 und R^2 Methylgruppen, A ein Sauerstoffatom, Y und der Rest R^5 Wasserstoff, n die Zahl 1 und m die Zahl 0 bedeuten und der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 einen aromatischen Ring darstellt.

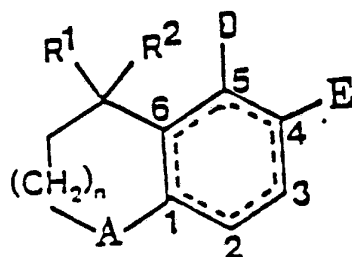
6. Herstellung der bicyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

wobei bedeuten:

- A eine Gruppe $-\text{CHR}^3\text{R}^4$ oder ein Sauerstoffatom,
- einer der Reste Y oder Z ein Wasserstoffatom und der andere eine Gruppe $-\text{CHR}^5-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}=\text{CH})_m-\text{R}^6$ und X eine der Gruppen O, NH, S, SO oder SO_2 und m die Zahl 0 oder 1,
- die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen,
- n die Zahl 0 oder 1,
- der Rest R^6 eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$ oder $-\text{COR}^7$,
- der Rest R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und
- der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 ein oder zwei Doppelbindungen enthält oder einen aromatischen Ring darstellt, durch Umsetzung eines Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel II,

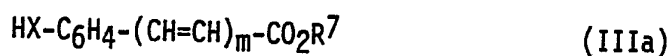


(II)

...

wobei bedeuten:

- A eine Gruppe $-\text{CHR}^3\text{R}^4$ oder ein Sauerstoffatom,
- einer der Reste D oder E ein Wasserstoffatom und der andere eine Gruppe $-\text{CHR}^5-\text{G}$,
- die Reste R^1 bis R^5 Wasserstoff oder Methylgruppen,
- n die Zahl 0 oder 1,
- G eine Abgangsgruppe und
- der Sechsring gebildet aus den Atomen C-1 bis C-6 ein oder zwei Doppelbindungen enthalten kann oder einen aromatischen Ring darstellt, mit einem Nucleophil der allgemeinen Formel IIIa oder IIIb



wobei X eine Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Gruppe $-\text{NH}$ und m eine der Zahlen 0 oder 1 bedeutet und gegebenenfalls weitere Modifikation der Alkylester durch Verseifung zur freien Säure, Reduktion zum Alkohol und/oder - sofern X ein Schwefelatom bedeutet - dessen Oxidation zur Gruppe SO oder SO_2 und R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

7. Verwendung der bicyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 als antiseborrhoische Wirkstoffe zur Herstellung von topischen, pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen mit sebosuppressiver Wirkung, zum Beispiel zur Behandlung von Hautstörungen wie Akne, Psoriasis und Kopfschuppen.
8. Antiseborrhoische Zubereitungen zur topischen Anwendung auf dem Haar oder auf der Haut, bestehend aus antiseborrhoischen Wirkstoffen in einem dermatologisch verträglichen kosmetischen oder pharmazeutischen Träger, dadurch gekennzeichnet, daß als antiseborrhoischer Wirkstoff wenigstens eine bicyclische Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in einer Menge von 0,0005 bis 1,0 Gew.-% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

...

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/01948

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. 5 C 07 C 59/68, 72; C 07 C 65/28; C 07 C 69/734 92; C 07 D 311/20; A 61 K 31/19, 31/35		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	C 07 C; C 07 D; A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A1, 0435681 (ALLERGAN, INC.), 3 July 1991, see the whole document	1-8
Y	EP, A2, 0176035 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2 April 1986, see page 2 - page 3; page 17 - page 18, claims 1-5	1-8
Y	DE, A1, 3321662 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO AG) 29 December, see the whole document	1-8
Y	EP, A1, 0382078 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 16 August 1990, see pages 3,9,10,12, claims 1-10	1-6
A	DE, A1, 3028417 (BASF AG) 25 February 1982, see claims	1
A	DE, A1, 3738407 (HENKEL KGAA) 24 May 1989, see claims	1-8
A	EP, A1, 0404640 (L'OREAL) 27 December 1990, see page 12 and claims	1-8
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
21 January 1992 (21.01.92)	10 February 1992 (10.02.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.PCT/EP 91/01948**

SA 52263

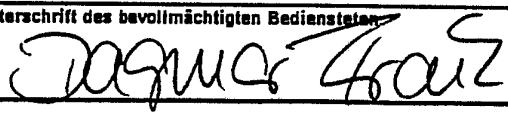
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/11/91. The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A1- 0435681	03/07/91	AU-D- 6828790	04/07/91
		US-A- 5006550	09/04/91
EP-A2- 0176035	02/04/86	AU-B- 587995	07/09/89
		AU-D- 4780285	14/08/86
		DE-A- 3434944	03/04/86
		JP-A- 61085335	30/04/86
		US-A- 4801733	31/01/89
DE-A1- 3321662	29/12/83	AT-B- 392780	10/06/91
		AU-B- 560027	26/03/87
		AU-D- 1620183	05/01/84
		BE-A- 897118	23/12/83
		CA-A- 1276032	06/11/90
		CH-A-B- 651007	30/08/85
		FR-A-B- 2529201	30/12/83
		GB-A-B- 2122200	11/01/84
		GB-A-B- 2156351	09/10/85
		JP-A- 59010547	20/01/84
		LU-A- 84870	29/03/85
		NL-A- 8302136	16/01/84
		SE-B-C- 454984	13/06/88
SE-A- 8303539	25/12/83		
EP-A1- 0382078	16/08/90	CA-A- 2007935	10/08/90
		DE-A- 3903992	16/08/90
		JP-A- 2235838	18/09/90
DE-A1- 3028417	25/02/82	EP-A- 0044976	03/02/82
DE-A1- 3738407	24/05/89	EP-A- 0315914	17/05/89
		JP-A- 1160945	23/06/89
		US-A- 4942174	17/07/90
EP-A1- 0404640	27/12/90	AU-D- 5695390	20/12/90
		CA-A- 2018959	13/12/90
		FR-A-B- 2648131	14/12/90
		JP-A- 3063240	19/03/91
		US-A- 5043482	27/08/91

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/01948

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. ⁵ C 07 C 59/68,72; C 07 C 65/28; C 07 C 69/734 92: C 07 D 311/20; A 61 K 31/19, 31 /35		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	C 07 C; C 07 D; A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP, A1, 0435681 (ALLERGAN, INC.) 3 Juli 1991, siehe Dokument insgesamt --	1-8
Y	EP, A2, 0176035 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2 April 1986, siehe Seite 2 - Seite 3; Seite 17 - Seite 18, Ansprüche 1-5 --	1-8
Y	DE, A1, 3321662 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO AG) 29 Dezember 1983, siehe Dokument insgesamt --	1-8
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
21. Januar 1992		10.02.92
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP, A1, 0382078 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 16 August 1990, siehe Seite 3,9,10,12, Ansprüche 1-10 --	1-6
A	DE, A1, 3028417 (BASF AG) 25 Februar 1982, siehe die Ansprüche --	1
A	DE, A1, 3738407 (HENKEL KGAA) 24 Mai 1989, siehe die Ansprüche --	1-8
A	EP, A1, 0404640 (L'OREAL) 27 Dezember 1990, siehe Seite 12 und die Ansprüche -- -----	1-8

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.PCT/EP 91/01948**

SA 52263

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/11/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP-A1- 0435681	03/07/91	AU-D-	6828790	04/07/91
		US-A-	5006550	09/04/91
EP-A2- 0176035	02/04/86	AU-B-	587995	07/09/89
		AU-D-	4780285	14/08/86
		DE-A-	3434944	03/04/86
		JP-A-	61085335	30/04/86
		US-A-	4801733	31/01/89
DE-A1- 3321662	29/12/83	AT-B-	392780	10/06/91
		AU-B-	560027	26/03/87
		AU-D-	1620183	05/01/84
		BE-A-	897118	23/12/83
		CA-A-	1276032	06/11/90
		CH-A-B-	651007	30/08/85
		FR-A-B-	2529201	30/12/83
		GB-A-B-	2122200	11/01/84
		GB-A-B-	2156351	09/10/85
		JP-A-	59010547	20/01/84
		LU-A-	84870	29/03/85
		NL-A-	8302136	16/01/84
		SE-B-C-	454984	13/06/88
		SE-A-	8303539	25/12/83
EP-A1- 0382078	16/08/90	CA-A-	2007935	10/08/90
		DE-A-	3903992	16/08/90
		JP-A-	2235838	18/09/90
DE-A1- 3028417	25/02/82	EP-A-	0044976	03/02/82
DE-A1- 3738407	24/05/89	EP-A-	0315914	17/05/89
		JP-A-	1160945	23/06/89
		US-A-	4942174	17/07/90
EP-A1- 0404640	27/12/90	AU-D-	5695390	20/12/90
		CA-A-	2018959	13/12/90
		FR-A-B-	2648131	14/12/90
		JP-A-	3063240	19/03/91
		US-A-	5043482	27/08/91

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82